



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 613 688 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑪ Anmeldenummer: 93110176.0

⑪ Int. Cl.⁵: A61K 33/14, A61M 1/16

⑫ Anmeldetag: 25.06.93

⑬ Priorität: 19.02.93 DE 4305101

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.09.94 Patentblatt 94/36

⑮ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT
SE

⑰ Anmelder: Schäl, Wilfried, Dr.-Ing.
Tannenwaldweg 27
D-61350 Bad Homburg (DE)

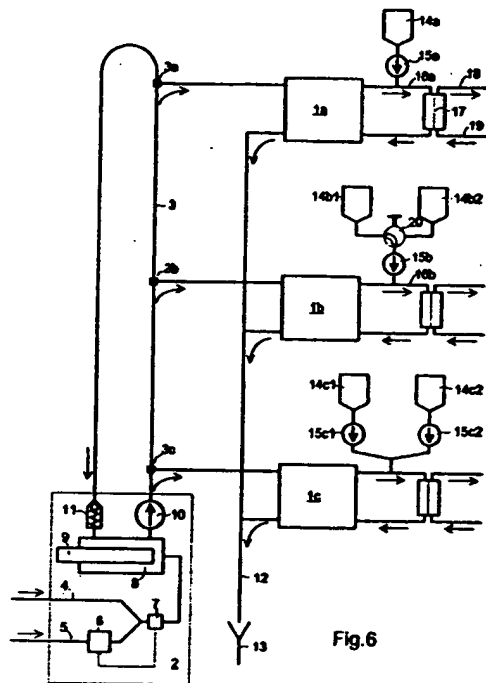
⑱ Erfinder: Schäl, Wilfried, Dr.-Ing.
Tannenwaldweg 27
D-61350 Bad Homburg (DE)

⑲ Vertreter: Schubert, Siegm, Dipl.-Ing. et al
Dipl.-Ing. G. Dannenberg
Dr. P. Weinhold
Dr. D. Gudel
Dipl.-Ing. S. Schubert
Dr. P. Barz
Grosse Eschenheimer Strasse 39
D-60313 Frankfurt (DE)

⑳ Verfahren zur Bereitung von bicarbonathaltigen Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse.

㉑ Bei dem Verfahren zur Bereitung von bicarbonathaltiger Dialysierflüssigkeit für die Hämodialyse wird eine Möglichkeit zur individuellen Anpassung der Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit an unterschiedliche therapeutische Erfordernisse dadurch geschaffen, daß ein mengenmäßig weit überwiegendes, hauptsächlich Natriumchlorid und Natriumbicarbonat enthaltendes Grundkonzentrat von einheitlicher, standardisierter Zusammensetzung verwendet wird, das eine an der unteren Grenze des physiologischen Bereiches liegende Konzentration der Natriumionen liefert, und ein individuell ausgewähltes Zusatzkonzentrat, das den ergänzenden Anteil der Natriumionen liefert und außerdem Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze und Glucose in individuell angepaßter Dosierung enthält. Das individuelle Zusatzkonzentrat ist ein 120-bis 250-faches flüssiges Konzentrat, so daß für eine Dialysebehandlung eine leicht zu handhabende Menge von typischerweise 1 Liter ausreicht. Das einheitliche Grundkonzentrat ist ein vorgefertigtes 15- bis 18-faches flüssiges Konzentrat oder wird als Trockensubstanz zur Verfügung gestellt, die erst am Ort der Anwendung in Wasser gelöst wird, wobei das flüssige Konzentrat bzw. die Lösung mehrerer Dialysegeräten über ein Leitungsnetz zugeführt wird.

EP 0 613 688 A1



Lösungskomponenten als zweckmäßig erwiesen, folgende Punkte zu beachten: (a) Der Gesamtgehalt an gelöster Substanz in der Kammer 103 sollte beträchtlich größer sein als die durch eine Dosiereinheit des Trockenkonzentrats (Korn, Tablette) jeweils hinzugefügte Festsubstanzmenge.

- (b) Die Auflösungsgeschwindigkeit sollte hoch genug sein, um die Ansammlung ungelöster Substanz in der Kammer 103 zu vermeiden. Dies kann durch Wahl eines angemessenen Kammervolumens und durch Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit mit einer Rührvorrichtung oder mittels Ultraschall, erreicht werden. Für den letzteren Zweck ist am Boden der Kammer ein Ultraschallwandler 109 angeordnet, der von einem Hochfrequenz-Leistungsgenerator 110 gespeist wird.

- Eine andere, ähnlich vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung besteht in der Anwendung eines festen Grundkonzentrats in Form verfertigter stabförmiger oder ähnlich geformter Stücke, z.B. in einer Größe, die dem Bedarf für eine Dialysebehandlung entspricht, d.h. etwa 1 kg. Solches Material kann durch Pressen oder Extrudieren einer homogenen Mischung hauptsächlich von Natriumchlorid und Natriumbicarbonat hergestellt werden, nach Bedarf unter Verwendung eines physiologisch verträglichen Bindemittels (z.B. Gelatine, Polyvinylpyrrolidon oder Polysaccharide). Entsprechend dieser Ausgestaltung werden die vorgefertigten Stücke des festen Grundkonzentrats zur Zeit und am Ort ihrer Verwendung in einem kontinuierlichen Vorgang mechanisch zerkleinert und die Substanz im Durchflußverfahren in Wasser gelöst, um das flüssige Grundkonzentrat zu erzeugen. Eine diesen Zwecken entsprechende Anordnung ist in Fig.8 schematisch dargestellt. Das stabförmige Stück festen Konzentrats 120 wird mittels einer geriffelten Walze 121 gemahlen, und das gebildete Pulver fällt in die Kammer 103. Die übrigen in Fig.8 dargestellten Elemente entsprechen in ihrer Funktion denen von Fig.7.

- Der Zusatz des für die Bildung der Lösung notwendigen Wassers wird vorzugsweise auf der Grundlage einer Messung der Leitfähigkeit der Lösung geregelt, im Sinne eines automatischen Leitfähigkeits-Regelkreises. Ähnlich wie bei der Anwendung des vorgefertigten flüssigen Grundkonzentrats kann mit entsprechender Wahl des Leitfähigkeitsniveaus ein flüssiges Grundkonzentrat gebildet und den Dialysegeräten zugeführt werden, das dann durch die Zufuhr von Wasser auf die endgültige Konzentration verdünnt wird. Mit einer anderen Einstellung des Leitfähigkeitsniveaus, entsprechend der Zufuhr eines höheren Wasseranteils beim Lösungsvorgang, ist es jedoch möglich, direkt eine Grund-Dialysierflüssigkeit zu erzeugen, der nur das Individualkonzentrat zugesetzt werden muß, um die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit zu erhalten.

- Die in Fig.7 und Fig.8 schematisch dargestellten Einrichtungen sind besonders als Bestandteil der Zentralversorgungseinheit 2 in Fig.6 geeignet. Sie können aber auch in Verbindung mit einem einzelnen Dialysegerät verwendet werden und dort die konventionelle Proportionierungseinrichtung ersetzen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bereitung von bicarbonathaltigen Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse in Form wäßriger Lösungen, deren Zusammensetzung gemäß den Bereichsangaben der folgenden Tabelle

Komponente	Konzentration (mmol/Liter)
Na +	135 - 145
K +	0 - 5
Ca + +	0,3 - 2,5
Mg + +	0 - 1,2
Cl -	90 - 125
Acetat-	0 - 5
Glucose	0 - 15

- variabel und individuell an unterschiedliche physiologische Anforderungen der einzelnen Patienten anpaßbar ist, unter Verwendung von zwei Konzentraten, von denen das erste die Gesamtmenge des für die Bereitung der Dialysierflüssigkeit notwendigen Natriumbicarbonats und das zweite die für die Bereitung der Dialysierflüssigkeit notwendigen Gesamtmengen von Calcium- und Magnesiumsalzen sowie eine zur Einstellung des pH-Werts notwendige physiologisch verträgliche Säure enthält, dadurch gekennzeichnet daß

- (a) als erstes Konzentrat ein für den gesamten Variationsbereich einheitliches, hauptsächlich Natriumchlorid und Natriumbicarbonat enthaltendes Konzentrat (Grundkonzentrat) mit einem molaren Verhältnis Bicarbonat/Natrium von vorzugsweise etwa 0,27 und maximal 0,3 verwendet wird und das zweite Konzentrat (Individualkonzentrat) die übrigen Lösungsbestandteile in individuell nach physio-

logischen Erfordernissen ausgewählter Zusammensetzung liefert,

(b) das Grundkonzentrat Natriumchlorid in einer Konzentration enthält, die mindestens 80 Prozent, typischerweise jedoch weniger als 95 Prozent der für die Dialysierflüssigkeit vorgesehenen Gesamtkonzentration von Natriumchlorid entspricht, so daß das Grundkonzentrat, bezogen auf die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit, eine als Standardwert vorgegebene Konzentration der Natriumionen liefert, die an der unteren Grenze des in Betracht kommenden physiologischen Variationsbereiches liegt, wobei der genannte Standardwert im Bereich zwischen 120 und 135 mmol/Liter gewählt ist und vorzugsweise etwa 130 mmol/Liter beträgt,

(c) das Individualkonzentrat ein 120- bis 250-faches, vorzugsweise 170-faches flüssiges Konzentrat ist, das einen Anteil von Natriumionen liefert, der der Differenz zwischen dem genannten Standardwert und dem vorgesehenen individuell angepaßten Wert der Natriumkonzentration in der gebrauchsfertigen Dialysierflüssigkeit entspricht, sowie Kalium-, Calcium- und Magnesiumionen in individuell ausgewählten Konzentrationen entsprechend den Angaben der folgenden Tabelle (in mmol/Liter, bezogen auf die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit):

	mittlerer Wert	bevorzugter Bereich	maximaler Bereich
Kaliumionen	2	1...4	(0...5)
Calciumionen	1,6	0,75...2	(0,3...2,5)
Magnesiumionen	0,6	0,4...1	(0...1,2)

2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Individualkonzentrats, das Glucose gemäß folgenden Angaben (in mmol/Liter, bezogen auf die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit) liefert:

	mittlerer Wert	bevorzugter Bereich	maximaler Bereich
Glucose	5	0...10	(0...17)

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Individualkonzentrats, das Salzsäure in einer Konzentration bis zu 4 mmol/Liter, bezogen auf die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit, enthält.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Grundkonzentrats, das Acetationen bis zu einem molaren Verhältnis Acetat/Natrium von 0,03 enthält und ein flüssiges 15- bis 18-faches Konzentrat, bezogen auf das Volumen der gebrauchsfertigen Dialysierflüssigkeit, darstellt.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundkonzentrat aus zwei einzelnen flüssigen Komponenten besteht.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundkonzentrat als Trockensubstanz eingesetzt wird und daraus am Ort seiner Anwendung durch Lösen in Wasser in einer Zwischenstufe des Verfahrens ein mindestens 5-faches flüssiges Grundkonzentrat, bezogen auf das Gesamtvolumen der gebrauchsfertigen Dialysierflüssigkeit, gebildet wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundkonzentrat als Trockensubstanz eingesetzt wird und die Trockensubstanz in Wasser gelöst und in Verbindung mit dem Lösungsvorgang in einem der Endkonzentration der Dialysierflüssigkeit entsprechenden Verhältnis mit Wasser verdünnt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trockensubstanz des Grundkonzentrats in Form vorgefertigter Stücke von vorgegebener, annähernd gleichmäßiger Form und Größe zur Anwendung gelangt, die in einem kontinuierlichen Vorgang zerkleinert werden und die zerkleinerte

Substanz im Durchfluß in dem Wasser gelöst wird.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundkonzentrat bzw. die daraus gebildete Lösung mehreren Hämodialysegeräten gemeinsam über ein Leitungssystem zugeführt wird.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Individualkonzentrat kontinuierlich im Durchfluß einer Grund-Dialysierflüssigkeit zugemischt wird, die durch Lösen/Verdünnen des Grundkonzentrats gebildet wurde.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9; dadurch gekennzeichnet, daß durch Mischen von Wasser und Individualkonzentrat im Durchfluß in einem vorgegebenen Verhältnis eine Lösung gebildet und dieser das Grundkonzentrat im Durchfluß in einem zweiten vorgegebenen Verhältnis zudosiert wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Individualkonzentrat in die Wasserversorgungsleitung eines Hämodialysegerätes dosiert und dem Wasser zugemischt wird.
13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehr als ein Individualkonzentrat parallel oder in zeitlicher Folge zugeführt werden.
14. Natriumbicarbonat und Natriumchlorid enthaltendes Konzentrat (Grundkonzentrat) zur Bereitung von Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse, deren Zusammensetzung durch die Verwendung eines zweiten Konzentrats (Zusatzkonzentrats) hinsichtlich ihres Gehaltes an Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumionen variabel und individuell an unterschiedliche physiologische Anforderungen der einzelnen Patienten anpaßbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß es
 - (a) eine für den gesamten physiologischen Variationsbereich einheitliche Zusammensetzung aufweist, wobei das molare Verhältnis seiner Konzentrationen von Bicarbonat- und Natriumionen vorzugsweise etwa 0,27 und maximal 0,3 beträgt,
 - (b) Natriumchlorid in einer Konzentration enthält, die mindestens 80 Prozent, typischerweise jedoch weniger als 95 Prozent der für die Dialysierflüssigkeit vorgesehenen Gesamtkonzentration von Natriumchlorid entspricht,
 - (c) bezogen auf die gebrauchsfertige Dialysierflüssigkeit, eine Konzentration der Natriumionen liefert, die an der unteren Grenze des physiologischen Variationsbereiches liegt, und zwar zwischen 120 und 135 mmol/l, vorzugsweise 130 mmol/l.
15. Konzentrat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es Natriumacetat in einer Konzentration enthält, die einem molaren Verhältnis Acetat/Natrium bis zu 0,03 entspricht, und daß es als 15- bis 18-faches flüssiges Konzentrat hergestellt ist.
16. Zusatzkonzentrat zur Bereitung einer bicarbonathaltigen Dialysierflüssigkeit, dadurch gekennzeichnet, daß es Natrium-Kalium-, Calcium-, und Magnesiumionen sowie Glucose und eine physiologisch verträgliche Säure gemäß folgender Tabelle enthält, die sich auf ein 130 mmol/l Natriumionen lieferndes Grundkonzentrat nach Anspruch 14 oder 15 bezieht (Angaben in mmol/l, bezogen auf die Konzentration in der gebrauchsfertigen Dialysierflüssigkeit)

	mittlerer Wert	bevorzugter Bereich	maximaler Bereich
Natriumionen	9	5...14	(0...25)
Kaliumionen	2	1...4	(0...5)
Calciumionen	1,6	0,75...2	(0,3...2,5)
Magnesiumionen	0,6	0,4...1	(0...1,2)
Glucose	5	0...10	(0...17)
Säure	2,5	1,5...3,5	(1...4),

und daß es als 120- bis 250-faches, vorzugsweise 170-faches flüssiges Konzentrat hergestellt ist.